

In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful



Copyright disclaimer

"La faculté" is a website that collects medical documents written by Algerian assistant professors, professors or any other health practicals and teachers from the same field.

Some articles are subject to the author's copyrights.

Our team does not own copyrights for some content we publish.

"La faculté" team tries to get a permission to publish any content; however, we are not able to contact all authors.

If you are the author or copyrights owner of any kind of content on our website, please contact us on: facadm16@gmail.com

All users must know that "La faculté" team cannot be responsible anyway of any violation of the authors' copyrights.

Any lucrative use without permission of the copyrights' owner may expose the user to legal follow-up.



Anxiolytiques

Dr Bousnina D

Service infanto-juvénile

EHS Chéraga

Le:30/11/2016

I/INTRODUCTION:

- Les anxiolytiques, appelés communément tranquillisants se définissent par leur capacité à réduire les phénomènes d'angoisse.
- Ils sont dotés de multiples effets : sédatives, myorelaxantes, anti-comitiales et hypnotiques.
- L'effet **sédatif** du à une certaine confusion qu'ils induisent, une baisse de la vigilance et des capacités d'attention.

1-Définition:

Se sont des psychotropes psycholeptiques qui appartiennent à des classe chimiques diverse et distinctes:

- Les **benzodiazépines** représentant la classe principale.
- Les **anxiolytiques non benzodiazépiniques**:
 - Les carbamates.
 - Les antihistaminiques.
 - Les azapirones.
 - Les B bloqueurs.
 - Autres: etifoxine, captodiamine...

2-Mécanisme d'action:

A-L'acide gama –aminobutyrique (GABA):

- Toutes les benzodiazépines agissent en facilitant les actions d'une substance chimique naturelle, le GABA.
- Le GABA est un neurotransmetteur, un agent qui transmet les messages issus d'une cellule du cerveau (le neurone) à une autre.
- Le message transmis par le GABA est un **message inhibiteur**: il permet aux neurones qu'il contacte d'en ralentir ou d'en arrêter l'émission.

- Le GABA exerce en général une influence apaisante sur le cerveau(est le tranquillisant naturel du corps humain).
- **L'action naturelle du GABA est augmentée par les benzodiazépines** qui exercent en retour une influence inhibitrice supplémentaire (souvent excessive) sur les neurones .
- Présent dans 40 % des synapses cérébrales.
- De répartition ubiquitaire.

B- Les monoamines:

- **Le sérotonine** joue un rôle dans la modulation de l'appétit, du sommeil, de l'humeur, de la libido et fonctions cognitives, fonctions qui sont perturbés dans les situations d'anxiété: dans l'anxiété, le système sérotoninergique serait hyperactif ou hypersensible.
- Le système **noradrénergique** semble être aussi impliqué dans l'anxiété.
- Le système **histaminergique** est impliqué dans l'éveil.

II/- Principales caractéristiques pharmacocinétiques(1):

1-Les benzodiazépines:

Absorption:

- Administration per os.
- Bonne résorption digestive(quasiment totale)
- Bonne biodisponibilités
- Vitesse de résorption variable selon la galénique(gouttes, comprimés), selon la voie utilisée (IV/per os).
- VIV peu utilisée en psychiatrie(nécessité d'une surveillance respiratoire).
- Voie IM: action pas plus rapide, moins bonne disponibilité, irrégulière. A réserver en cas de mauvais observance
- Voie intra-rectale: dans les convulsions chez l'enfant.

III/- Principales caractéristiques pharmacocinétiques(2):

Distribution:

- Lipophiles, rapidement distribuées au niveau du cerveau.
- Passage dans le lait et passage de la barrière placentaire.
- Fixation protéique variant de 70-99%.

Métabolisme:

- Catabolisme hépatique.
- Faiblement inducteurs enzymatiques.
- Nombreux métabolites intermédiaires actifs.
- Les demi-vies sont variables.

Elimination: essentiellement urinaire.

II/-Principales caractéristiques pharmacocinétiques(3):

La différence entre les médicaments des BZD porte sur 2 points :

- **La demi-vie** qui donne une idée de la persistance des médicaments dans l'organisme.
 - Demi-vie courte < 12 heures : SERESTA, XANAX, TEMESTA
 - Demi-vie longue intermédiaire : LEXOMIL, LYSANXIA, URBANYL
 - Demi-vie longue > 24 heures : VALIUM, TRANXENE
- Certains composés sont **directement actifs** : SERESTA, XANAX, TEMESTA. D'autres sont transformés en **métabolites actifs** qui persistent dans l'organisme : VALIUM, TRANXENE, LYSANXIA .

Cela explique les différences entre benzodiazépines en ce qui concerne l'intensité et la durée des effets sédatifs .

II/- Principales caractéristiques pharmacocinétiques(4):

2-Les anxiolytiques non benzodiazépiniques:

- Généralement administrés per os.
- Le plus souvent, leur catabolisme est hépatique et leur élimination urinaire.
- Les carbamates sont inducteurs enzymatiques.

III/-Prescrire un traitement anxiolytique

A-Différentes options thérapeutiques:

1- BENZODIAZEPINES:

- C'est la famille chimique la plus importante.
- On reconnaît un médicament de cette famille au fait que la terminaison de la DCI se termine souvent par « **ZEPAM** » : exemple **Diazepam** (Valium).

Principales benzodiazepines



<i>DCI</i>	<i>PRINCIPALE SPECIALITE</i>
<i>Diazépan</i>	<i>VALIUM* Cp 2,5 et 10 mg, Sol buv, Inj</i>
<i>Bromazépan</i>	<i>LEXOMIL * Cp 6 mg</i>
<i>Nordazépan</i>	<i>NORDAZ* Cp 7,5 et 15 mg</i>
<i>Oxazépan</i>	<i>SÉRESTA* Cp 10 et 50 mg</i>
<i>Clorazépat</i>	<i>TRANXENE* Cp 5, 10 et 50 mg, Inj</i>
<i>Clobazam</i>	<i>URBANYL * Cp 10 et 20 mg</i>
<i>Clonazepam</i>	<i>RIVOTRIL cp 2 mg, gouttes, injectable</i>
<i>Clotiazépan</i>	<i>VÉRATRAN* Cp 5 et 10 mg</i>
<i>Alprazolam</i>	<i>XANAX* Cp 0,25 et 0,5 mg</i>
<i>Loflazépat</i>	<i>VICTAN* Cp 2 mg</i>
<i>Prazépan</i>	<i>LYSANXIA* Cp 10 et 40 mg, Sol buv</i>
<i>Lorazépan</i>	<i>TÉMESTA* Cp 1 et 2,5 mg</i>

2-Autres anxiolytiques(1):

A-Antihistaminiques H1: Hydroxyzine(ATARAX)

- Surtout connu pour ses propriétés antihistaminiques mais c'est un bon anxiolytique et sédatif.
- Il est surtout utilisé avant un geste chirurgical, ou en courte durée pour des anxiétés réactionnelles .
- Il est rare que ce médicament soit utilisé sur de longues périodes donc on ne connaît pas bien son risque toxicomanogène.
- Attention aux effets sédatifs et aux propriétés atropiniques (bouche sèche, constipation, rétention urinaire, canicule).

2-Autres anxiolytiques(2):

B- Les Azapirones: Buspirone (BUSPAR) :

- Ce médicament est totalement différent des autres.
- C'est en théorie l'anxiolytique parfait puisque dénué de toutes les autres propriétés sédatives et myorelaxantes.
- Le risque de dépendance est faible.
- Son seul inconvénient est **d'agir lentement** (7 à 14 jours) ce qui est gênant dans l'anxiété réactionnelle.
- En réalité il est tellement parfait que les malades n'en veulent pas car il sont habitués aux BDZP, y ont pris goût et s'aperçoivent rapidement de la différence.
- Plus utilisés en gériatrie.

2-Autres anxiolytiques(3):

C-CARBAMATES:

- Cette famille n'est plus représentée que par un composé.
- **EQUANIL** (méprobamate) utilisé sous forme de comprimés, suppositoires.
- Ce médicament a toutes les propriétés des BDZ mais en plus mauvais sur tout notamment en effet iatrogène, risque toxicomanogène, **intoxication aiguë** qui est nettement plus grave.
- Il ne semble plus être utilisé que lors **des sevrages en toxiques** du fait de sa demi-vie longue.

B-Indications et contre-indications et associations médicamenteuses

1-Indications(1):

1-TRT symptomatique de l'anxiété:

- **Dans les troubles anxieux:** TRT ponctuel de la crise d'angoisse aiguë, B bloqueurs pour certaines phobies sociales.
- **Dans les troubles de l'humeur:** TRT adjuvant possible au début de TRT.

1-Indications(3):

2-TRT anxiolytique et sédatif des états psychotiques:

En association avec un antipsychotique anti-productif pour le potentialiser.

3-TRT hypnotique des insomnies associées à de l'anxiété:

Les insomnies de début de nuit nécessitent un BZD de demi-vie courte et fin de nuit des BZD de demi-vie longue.

1-Indications(2):

4-TRT préventif du sevrage:

- **Sevrage alcoolique(BZD):**

TRT des manifestations anxieuses.

Prévention du syndrome de sevrage sévère(Delirium Tremens) et des crises d'épilepsie.

- **TRT préventif du sevrage aux barbituriques(BZD):**

Remplacement du barbiturique par une BZD.

- **TRT symptomatique de sevrage aux opiacés:**

Les BZD sont à utiliser avec prudence vu le risque de dépendance.

On préférera les antipsychotiques à polarité sédatrice.

1-Indications(4):

5-TRT anti-convulsivant(BZD):

- Trt préventif de la récurrence: crises convulsives hyperthermiques .
- Trt curatif des états de mal épileptiques

6-TRT myorelaxant(BZD):

- En anesthésiologie
- En rhumatologie.

2-Contre-indications

Classe chimique	Absolues	Relatives
Benzodiazépines	<p>Communes:</p> <p>Hypersensibilité connues. Insuffisance respiratoire sévère. Insuffisance hépatique sévère. Syndrome des apnées du sommeil. Myasthénie. ATCD de réaction paradoxale</p> <p>Particulières:</p> <p>Addiction connue pour le flunitazépam et le chlorazépate diodique haut dosage.</p>	<p>Grossesse et allaitement</p> <p>Insuffisance rénale et hépatique(préférer l'oxazepam en cas d'insuffisance hépatique)</p> <p>ATCD de toxicomanie.</p>

Classe chimique	Absolues	Relatives
Azapirones	Hypersensibilité connue Association à un IMAO.	Grossesse et allaitement. Insuffisance rénale et hépatique.
Antihistaminiques H1	Hypersensibilité connue. Stade précoce de la grossesse. Glaucome à angle fermé Adénome prostatique	Grossesse et allaitement. Insuffisance rénale et hépatique.
Carbamates	Insuffisance respiratoire Hypersensibilité à l'in des composants. Insuffisance hépatique sévères.	Porphyrie aigue intermittente. Myasthénie Consommation associée d'alcool.

Classe chimique	Absolues	Relatives
B bloqueurs	<p>Broncho-pneumopathie chronique obstructive et asthme. Insuffisance cardiaque non contrôlée</p> <p>Choc cardiogénique. BAV2 et 3 non appareillés. Angor de Prinzmetal. Maladie du sinus. Bradycardie (inf 45-mn). Phénomène de Raynaud et roubles artériels périphériques.</p> <p>Phéochromocytome.</p> <p>Hypotension.</p> <p>Hypersensibilité connue. Insuffisance hépatique évoluée avec hyper bilirubinémie, ascite massive, encéphalopathie hépatique</p> <p>Prédisposition à l'hypoglycémie</p>	<p>Allaitement</p>

Classe chimique	Absolues	Relatives
Autres anxiolytiques non benzodiazépiniques	Etifoxine: État de choc Insuffisance rénale et (ou) hépatique sévère Myasthénie Grossesse et allaitement Captodiamine: Grossesse et allaitement	

3-Principale interactions médicamenteuses(1):

- Pas d'associations formellement contre-indiqués avec les **BZD**, mais certaines interactions sont à prendre en compte:

Pharmacocinétiques:

Absorption diminuée par les pansements gastriques.

La cimétidine et disulfirame ralentissent la catabolisme des BZD...

Pharmacodynamique:

Potentialisation des effets sédatifs par tout autre dépresseur du SNC comme les antipsychotiques sédatif, alcool, les opiacé,..Action antagonisée par certains psychostimulants, par la caféine...

- L'association de la buspirone aux antidépresseurs (IMOA,ISRS..) peut provoquer un syndrome serotoninergique.

3-Principale interactions médicamenteuses(2):

-Les antihistaminiques:

- Ayant quelques propriétés collatérales anti-cholinergiques, il faut éviter les associations avec d'autres anti- cholinergiques.
- Comme les BZD , leurs effets sédatifs se potentialisent avec les autres dépresseurs de SNC.

-Pour les carbamates, les interactions sont à peu près les mêmes qu'avec les BZD. Cependant, ils sont nettement plus inducteurs enzymatiques que les BDZ.

-Pour les B bloqueurs, les interactions sont nombreuses.

-Autres:

- L'étifoxine ne doit pas être associée aux dépresseurs du SNC.
- La captodimine ne doit pas être associée à l'alcool.

IV/-Bilan pré thérapeutique et règles de prescription:

1-Bilan pré thérapeutique

A l'interrogatoire:

- Evaluation de la symptomatologie anxieuse et du risque suicidaire.
- Recherche des ATCD personnels ou familiaux pour éliminer une CI.
- Recherche de TRT pris et d'interaction médicamenteuses.
- Recherche de comorbidités psychiatriques et les conduites addictives.

A l'interrogatoire, à l'examen clinique , voire avec des examens para-cliniques:

- Recherche de contre-indications spécifiques de chaque classe.
- Recherche et traitement des affections non psychiatriques(cardiologiques, urologiques, ophtalmologiques, neurologiques, respiratoires...)

2-Règles de prescription(1):

- Elle doit reposer sur une analyse soigneuse de la situation clinique en séparant les difficultés transitoires et des réactions à une pathologie non psychiatrique et du trouble psychiatrique confirmée.
- Doit être régulièrement réévaluée et tenir compte des indications de l'AMM.
- Elle ne doit pas être arrêtée brutalement après un traitement datant de plusieurs semaines.

2-Règles de prescription(2):

Dans le cadre de cette prescription:

- Il n'y a pas lieu dans le TRT de l'anxiété d'associer 2 anxiolytiques (BZD ou autres).
- Il n'y a pas lieu de prescrire des anxiolytiques sans tenir compte des durées de prescription minimales réglementaires(incluant la période de sevrage et avec réévaluation régulière):
 - **4 à 12 semaines** pour **les anxiolytiques**.

2-Règles de prescription(3):

- Il n'y a pas lieu d'initier une prescription d'anxiolytique , sans respecter les posologies officielles recommandées, et sans débiter par la posologie la plus faible.
- Il n'y a pas lieu de reconduire systématiquement et sans réévaluation, une prescription d'anxiolytique .

2-Règles de prescription(3):

Concernant les BZD:

Au moment de l'initiation du TRT:

- Le choix de l'indication, de l'effet recherché des caractéristiques pharmacocinétiques du médicament, les ATCD du patient et l'efficacité des BZD prises antérieurement.
- En termes de posologie, le TRT sera prescrit à la dose minimale efficace.
- Idéalement ,il doit être un TRT d'appoint et ponctuel.
- Le TRT et son caractère transitoire sont expliqués au patient.
- Des posologies plus faibles seront utilisées chez le sujet âgé.

2-Règles de prescription(4):

Au moment du TRT d'entretien:

- La durée est limitée.
- Devant tout renouvellement d'ordonnance il faut s'interroger sur la pertinence du TRT
- Il faut proposer une stratégie d'arrêt si la demande n'est plus valide.

Au moment de l'arrêt du TRT(notamment chez le sujet âgé):

- Évaluer les motivations du patient, son attachement au TRT
- L'arrêt doit toujours être progressif, sur une durée de quelques semaines à plusieurs mois
- La prise en charge sera spécialisée, devant:
 - des troubles psychiatriques sévères associés.
 - une dépendance à d'autres produits.
 - Une association à d'autres psychotropes
 - Une insomnie rebelle.

2-Règles de prescription(5):

- L'objectif de la démarche est l'arrêt de la consommation de BZD. Mais l'obtention d'une diminution de posologie est un résultat favorable.
- Il n'y a pas d'argument pour proposer un TRT médicamenteux substitutif lors de l'arrêt des BZD chez le patient âgé.
- Des mesures d'accompagnement non médicamenteuses doivent être mises en place aussi longtemps que nécessaire.

V/-Surveillance du TRT anxiolytique

1-Surveiller l'efficacité:

- Surveillance de la régression des symptômes cibles.

-Surveiller la tolérance: effets indésirables(1

Classe chimique	Effets indésirables	Prise en charge
Benzodiazépines	Sédation: Somnolence diurne, asthénie, sensation vertigineuse, altération de la vigilance Potentialisée par l'alcool	Information du patient en ce qui concerne la conduite automobile. Adaptation des doses.
	Troubles cognitifs: Troubles mnésiques et altération des capacités de réaction , confusion possible chez le sujet âgé.	Adaptation des doses , arrêt prudent si confusion
	Troubles du comportement, favorisés par l'alcool: Effet désinhibiteur	Ne pas associer à l'alcool Conte indication relative à une prescription ultérieure de BZD
	Réactions paradoxales, favorisées par l'alcool , agitation et agressivité.	
	Actes automatiques amnésiques: Chez les patients impulsifs pouvant avoir des conséquences médico- légales.	

Classe chimique	Effets indésirables	Prise en charge
Benzodiazépines	<p>Pharmacodépendance: C'est le principal effet indésirable avec la survenus d'un syndrome de sevrage à l'arrêt du TRT. Une BZD à demi-vie courte, une posologie élevée, des ATCD de dépendance, une escalade des doses et un TRT prolongé sont les principaux facteurs de risque.</p> <p>Le syndrome de sevrage associe une réactivation anxieuse, une tension musculaire ,une insomnie, des cauchemars , une labilité de l'humeur, une déréalisation voire un onirisme, des convulsions,...</p>	<p>Respecter les règles de l'arrêt de TRT (baisse progressive) Certains Switch par une BZD de vie longue si la demi- vie du TRT initial était courte</p>
	<p>Rebond de l'anxiété : A l'arrêt du TRT, réapparition des symptômes anxieux plus intenses qu'à l'initiation du TRT diminuant en quelques jours.</p>	<p>Surveillance de l'évolution</p>

Classe chimique	Effets indésirables	Prise en charge
Azapirones	Nausées, céphalées ne début du TRT	Attendre , TRT symptomatique
Antihistaminiques H1	Sédation: Somnolence diurne, asthénie, sensation vertigineuse, altération de la vigilance Potentialisée par l'alcool	Information du patient en ce qui concerne la conduite automobile. Adaptation des doses.
B bloqueurs	Nombreux: voir cours de cardiologie	
Autres anxiolytiques non benzodiazépiniques	Rares et bénins en dehors de l'allergie	

2-Surveiller la tolérance: effets indésirables(2)

- Ces différents effets secondaires doivent être recherchés lors du TRT, la surveillance sera clinique à la recherche d'un retentissement sur une affection non psychiatrique déjà présente.
- Pour tous ,réactions allergiques possibles.